

## ② 公開特許公報 (A) 平1-290624

⑤Int. Cl. 4	識別記号	序内整理番号	④公開 平成1年(1989)11月22日
A 61 K 31/045	ADN	7330-4C	
31/11	ABX	7330-4C	
31/19		7330-4C	
31/215		7330-4C	
// C 07 C 31/137		8827-4H	
35/21		8827-4H	
47/267		8018-4H	
59/13		7327-4H	
69/03		8018-4H	審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑥発明の名称 5, 6-セコエストロール誘導体血清脂質低下剤

⑦特願 昭63-118912

⑧出願 昭63(1988)5月16日

⑨発明者 沢田 喜昭 神奈川県相模原市相模台2-26-30

⑩出願人 シオノケミカル株式会社 東京都中央区京橋3丁目6番21号  
社

⑪代理人弁理士 西洋 判夫 外1名

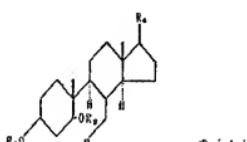
## 明細書

## 1. 発明の名称

5, 6-セコ-エストロール誘導体血清脂質低下剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(1)

(式中、R<sub>1</sub>は片または低級アルカノイル基であり、R<sub>2</sub>は片または低級アルカノイル基であり、R<sub>3</sub>はCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、OR<sub>4</sub>〔式中、R<sub>4</sub>は片または低級アルカノイル基である〕、またはCOOR<sub>5</sub>〔式中、R<sub>5</sub>は片または低級アルカノイル基である〕であり、またR<sub>4</sub>はC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>のアルカノイル基である〕で示され

る5,6-セコ-エストロール誘導体またはその派生物

に許容しうる様を含有する血清脂質低下剤。

## 3. 発明の詳細を説明

## (技術分野)

この発明は、5,6-セコ-エストロール誘導体を含

有する血清脂質低下剤に関するものである。

## (背景技術)

従来より、動脈硬化を誘発する高脂血症の治療

薬として種々の血清脂質低下剤が開発され、使用

されてきている。

しかしながら、従来の血清脂質低下剤は器質代謝の改善作用が十分でなく、またその副作用も無

視しえないものであった。たとえば、一概に広く

使用されている血清脂質低下剤としてクロフィブ

レートが知られているが、このクロフィブリート

は血清コレステロールをある程度低下させること

はできるが中性脂肪を低下させることはできず。

またその副作用も問題となるために、結局は血清  
濃度低下剤として実用的に満足できるものではな  
かなかった。そこで、その使用にあっては血清濃度の  
変化に注意しながら長期間服用することが必要とな  
るようだ。

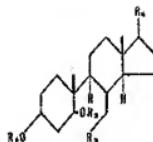
このため、血清コレステロールの低下作用とともに中性脂肪の低下作用も大きい新たな血清脂質低下剤の開発が望まれていた。

### （光明の目的）

この発明は、以上のような従来の脂質低下剤の問題点を解決し、血清中のコレステロールと共に中性脂肪も著しく低下させることができる新たな血清脂質低下剤を提供することを目的としている。

### （光明の顯示）

上記の目的を実現するため、この発明の直譯翻  
訳以下は、一般式(1)



卷之三

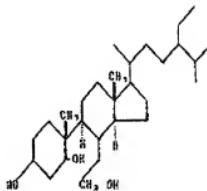
(式中、R<sub>1</sub>は月また社低級アルカノイル酸である。)

R<sub>1</sub>はHまたは低級アルカノイル基であり、R<sub>2</sub>はCH<sub>2</sub>O、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O、OR<sub>3</sub>（式中、R<sub>3</sub>はHまたは低級アルカノイル基である）。またはCOOR<sub>3</sub>（式中、R<sub>3</sub>はHまたは低級アルカニル基である）であり、またR<sub>1</sub>はC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基である】

で示される5,60セコ。ステロール誘導体またはその薬理的に許容しうる型を含むすることを特徴としている。

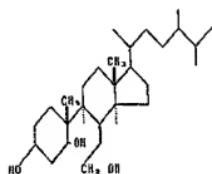
この発明の血清脂質低下剤が有効性分とする  
5,6-セコ・ステロール誘導体は、ステロールのB  
環の5位と6位の環を開環させた骨格を有してい  
る。この発明においては、このように5位と6位  
の間を開環させたステロール誘導体を血清脂質低  
下剤の有効性分とすることにより、そこが結合し  
ている通常のステロール誘導体にはみられない苦  
しい味感覚低下作用を発揮させている。

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> の低級アルカノイル基としては C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルカノイル基が、また R<sub>3</sub> の低級アルキル基としては C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基が例示される。R<sub>1</sub> の C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基としては直鎖あるいは分岐状態アルキル基の達当なものとすることができる。



卷 (2)

また、次式(3)で示される5,6-セコ・ステロールのアルコール誘導体。



式(3)

アルデヒド誘導体またはカルボン酸誘導体ならびにそれらの衍生物を用いることができる。

このようなく5,6-セコ・ステロール誘導体は、たとえば、ステロールの5位及び6位をオゾンガスを用いて開裂することにより製造することができ

る。その場合の開裂するステロールとしては、 $\beta$ -シトステロール、シトステロールのポリアルコール誘導体、コレステロール等を示すことができる。

また、オゾンガスを用いて開裂させる際の条件を适宜設定することにより、5,6-セコ・ステロールのアルコール誘導体、アルデヒド誘導体あるいはカルボン酸誘導体を製造することができる。

たとえば、5,6-セコ・ステロールのアルデヒド誘導体を得るには、反応原料とするステロールを溶液に溶解あるいは分散し、その中にオゾンガスを通してステロールの5位と6位との間を開オゾニドとし、それを亜鉛、酢酸過塩素により開裂させればよい。また、5,6-セコ・ステロールのアルコール誘導体を得る場合には、アルデヒドを得る場合と同様にオゾニドを形成した後、水酸化鉄ナトリウムを作用させて速やかに開裂させればよく、カルボン酸誘導体を得る場合にはオゾニドを酸化的に開裂させればよい。

以上のようにして製造することのできる5,6-セ

コ・ステロール誘導体は血清コレステロールの低下作用及び中性脂肪の低下作用の双方に著しく優れており、また肝障害に対する作用も従来の血清蛋白質下剤よりも強いので、血清蛋白質下剤として有用である。その場合、血清蛋白質下剤として、5,6-セコ・ステロール誘導体の薬理学的許容しうる量を用いてよい。

この血清蛋白質下剤は経口投与、非経口投与のいずれにも適するように開発することができる。経口投与により使用する場合には、この発明の5,6-セコ・ステロール誘導体を定法により担体、賦形剤、希釈剤等を用いて、粉末、顆粒、軟膏、カプセル等に形成する。また、非経口投与により使用する場合には、必要に応じてPVP潤滑剤、保存剤、安定剤等を添加して形成することができる。

以下、この発明を実験例に基づいて具体的に説明する。

#### 実験例 1

$\beta$ -シトステロール 2.0 gをクロロホルム 3.00 mlに溶解し、水浴下、攪拌しながらオゾンガス

を通して。反応の終了をTLCにおける $\beta$ -シトステロールの消失により確認した後、窒素ガスを通して過剰のオゾンガスを除去した。次いで、メタノール 1.00 mlを加え、水浴下、攪拌しながら水素化鉄ナトリウムを徐々に加え、さらに30分間攪拌した。その後、アセトン 5.0 mlを加えて過剰の水素化鉄ナトリウムを処理し、溶液を留去して5,6-セコ・ステロール誘導体のアルコール体の粗生産物を得た。これをシリカゲルのクロマトグラフィーにより、無機溶媒としてベンゼン：イソプロパノール = 4 : 1 の溶液を使用して精製し、さらにメタノールにより再結晶を行って5,6-セコ・ $\beta$ -シトステロールのアルコール誘導体の無色針状晶 6.9 gを得た。このアルコール誘導体の物性を測定し、以下の結果を得た。

m.p. 213.0 ~ 214.0 °C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -5.46 ( $c=0.97, \text{CHCl}_3$ )

[R]  $\lambda_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$  : 3300, 2945, 2850, 1470,

1385, 1145, 1050, 960

M.S. δ/2(8);450(H<sup>1</sup>,0.4),452(3.3)414(0.8),  
400(4.9),378(0.2),302(44),231(47),312(36),  
275(42),261(33),191(74),125(73),103(100)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,inCDCl<sub>3</sub>):

0.68 3H s

0.75~0.86 9H(3H d+2,3H t+1)

0.91 3H d(8.5)

0.94 3H s

1.00~1.70 8H m

1.75~1.97 3H m

1.91~2.03 3H m

3.73 1H m

3.94 2H m

4.17 1H sbr

また、このアルコール誘導体と同様にして、  
5,6-セコ-β-シトステロールのカルボン酸誘導  
体とアルデヒド誘導体を調査した。

#### 実験例 2

上記の5,6-セコ-β-シトステロール誘導体の

1.95~2.04 3H n  
3.73 1H n  
3.92 2H n  
4.17 1H sbr

#### 実験例 3

実験例1の5,6-セコ-β-シトステロールのア  
ルコール誘導体、実験例2の5,6-セコ-コレステ  
ロールのアルコール誘導体、その他の2種の5,6-セ  
コ-コレステロール誘導体について、その血清膽  
質低下作用を評価した。

牛なわち、ラット(一頭5匹)に高コレステロール  
食( HCD : 1.0 %コレステロール + 0.5 %  
コレール酸添加卵黄試料)を7日間自由摂取させ、  
上記の5,6-セコ-コレステロール誘導体を表1に示す  
量で1日1回7日間経口投与した。また、比較の  
ために、クロフィブレートについても同様に投与  
した。对照としてHCDは既取せるが血清胆  
質低下剤は投与せずに育成したラット群( HCDコ  
ントロール)を設定した。

製造と同様にして、コレステロール20gをオゾ  
ン酸化することにより、5,6-セコ-コレステロー  
ルのアルコール誘導体として無色斜状品7.2g  
を得た。このアルコール誘導体は以下の物性を有  
していた。

m.p. 199.0 ~ 200.0 °C

[α]<sub>D</sub> +21 = -8.33 ° (c=0.98, CDCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz): 5360, 2940, 2880, 1470,

1385, 1050, 1015, 960

M.S. δ/2(8);404(H<sup>1</sup>-16, 0.35), 386(0.1),

348(60), 303(70), 247(77), 191(83), 135(68),

108(100),

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,inCDCl<sub>3</sub>):

0.05 3H s

0.86 3H d(8.5)

0.97 3H d(8.5)

0.99 3H d(8.5)

0.94 3H s

0.97~1.73 4

1.75~1.88 3H s

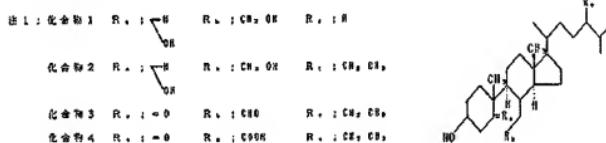
これらのラットについて、その血清中の総コレ  
ステロール(TC)、中性脂肪(TG)、GOT、  
GPT、肝機能を測定した。なお、血清中の総コ  
レスチロール(TC)の測定は、コレステロール  
D-テスト・ワコー(和光純薬工業株)の測定キ  
ットを使用し、中性脂肪(TG)の測定は、トリ  
グリセライドQ-テスト・ワコー(和光純薬工業  
株)の測定キットを使用した。

これらの結果を表1に示す。

この表明の5,6-セコ-コレステロール誘導体、特に  
そのアルコール誘導体は、底清膽質低下作用に優  
れ、しかも中性脂肪の低下作用が著しいことがわ  
かる。また、高活性胆質低下作用についても低いこ  
とがわかる。

表 1

成形1	T.C. <sup>a</sup>	T.O. <sup>b</sup>	尾端異 <sup>c</sup>	G.O.T. <sup>d</sup>	G.T.P. <sup>e</sup>
化合物1 (20mg/kg)	29.9	34.1	98.8	79.7	94.3
化合物2 (24mg/kg)	42.5	65.3	111.6	74.2	71.9
化合物3 (24mg/kg)	19.5	5.6	97.1	151.5	104.9
化合物4 (24mg/kg)	25.8	7.8	101.3	95.2	102.7
クロフィブレート (200mg/kg)	28.8	12.5	101.5	99.3	111.5



注2：血清コレステロール低下率(%)

注3：血糖トリグリセライド低下率(%)

注4：HCDコントロールを100%とした時の変化率(%)

## (発明の効果)

この発明によれば、ステロール誘導体のB糖の3位と6位が閉鎖し、優れた血清高脂質低下作用を発揮する5,6-セコ-5-ステロール誘導体を血清脂質低下剤の有効性分とするので、その投与により、血清コレステロールと共に中性脂肪をも著しく低下させることができる。

代理人 井理士 国 滋 利 光

井理士 国 滋 米 原 子